

■■■ **Déficit en phosphodiesterase à GMP cyclique dans la dégénérescence rétinienne de la souris.** La transduction du signal visuel met en jeu : un récepteur, la rhodopsine, qui est activé par les photons et désactivé par une protéine de 48 kDa ; une G-protéine, la transducine ; une enzyme effectrice, la phosphodiesterase à GMP cyclique ; un second messenger, le GMP cyclique (GMPc). Lorsque, sous l'effet d'une activation de la phosphodiesterase, la concentration du GMPc diminue, un canal sodique se ferme, entraînant la naissance d'un influx visuel transmis par le nerf optique [1].

La mutation *rd* de la souris (*retinal degeneration*) est un modèle de certaines formes de rétinite pigmentaire chez l'homme. Les bâtonnets des animaux homozygotes atteints commencent à dégénérer au huitième jour après la naissance et sont totalement absents à partir de la quatrième semaine. La concentration de GMP cyclique est élevée dans la rétine de ces animaux. Deux équipes de Los Angeles (CA, USA) viennent de montrer que le gène *rd* était probablement celui codant pour la sous-unité  $\beta$  de la phosphodiesterase — qui est une enzyme complexe comportant au moins trois types de sous-unités [2]. Le messenger de cette sous-unité est non seulement réduit dans la rétine prédégénérative, mais aussi de plus grande taille que la normale. Reste maintenant, pour confirmer l'identité entre le gène *rd* et celui d'une sous-unité de la phosphodiesterase à GMPc, à détecter la mutation exacte et à vérifier que des souris *rd* transgéniques pour ce gène sont indemnes de l'affection.

L'utilisation conjointe de la génétique inverse et le test systématique des gènes intervenant dans la fonction visuelle devraient maintenant permettre d'aboutir rapidement à l'élucidation de la base moléculaire de nombreuses maladies de la vision chez l'homme [3]. Certains modèles ani-

maux peuvent aussi mettre sur la piste de lésions humaines. Dans le cas de la phosphodiesterase, des études complémentaires sont indispensables pour déterminer si certaines formes de rétinite pigmentaire pourraient être liées à l'anomalie de cette enzyme.

[1. Plouet J, Dorey C. *médecine/sciences* 1990 ; 3 : 1092-7.]

[2. Bowes C, et al. *Nature* 1990 ; 347 : 677-80.]

[3. Dryja TP. *Nature* 1990 ; 347 : 614.]

■■■ **Le diabète insipide néphrogénique héréditaire est-il dû à une dysfonction du récepteur V2 de la vasopressine ?** Le diabète insipide néphrogénique héréditaire (NDI) est une maladie rare, liée au chromosome X ; elle est caractérisée par une résistance à l'action antidiurétique de la vasopressine, qui dépend de récepteurs V2 couplés à l'activation de l'adénylate cyclase [1]. Le gène responsable a été localisé à l'extrémité distale du bras long du chromosome X (Xq 28), à proximité du locus DXS 54 (sonde St 14). Jans et al. [2], à Francfort et Nimègue (RFA et Pays-Bas), ont étudié des cellules hybrides somatiques homme/fibroblastes pulmonaires de hamster, contenant divers fragments du chromosome X (dont la région Xq 28) et du chromosome 19. Les cellules contenant la région Xq 28 expriment toutes le récepteur V2. Dans ces mêmes cellules, la production d'AMP cyclique est stimulée par la vasopressine (et par la forskoline). Cet effet est presque totalement aboli par un antagoniste V2-V1. Un agoniste spécifique V2 entraîne la même stimulation alors que la calcitonine, l'isoprotérénol et la prazosine n'ont aucun effet. Les résultats suggèrent que le gène du récepteur V2 a la même localisation que le locus NDI, et que ces deux éléments sont identiques. Le diabète insipide néphrogénique héréditaire

pourrait donc être dû à une dysfonction du récepteur V2 de la vasopressine.

[1. Bichet DG. *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*, Paris : Flammarion, 1990 : 169-82.]

[2. Jans DA, Van Oost BA, Ropert HH, Fahrenholz F. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 15379-89.]

■■■ **De la concurrence dans la famille NGF !** L'apparition d'un petit dernier (la neurotrophine 3, NT3, voir *m/s* n° 7, vol. 6, p. 700) dans la famille des facteurs neurotrophiques issus du *nerve growth factor*, qui comprenait déjà le *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), a provoqué une certaine effervescence. Il s'agit de savoir où se trouvent ces différentes substances dans le système nerveux central, afin de donner une base anatomique à une spéculation quant à leur rôle dans le fonctionnement neuronal. La dernière en date de ces études [1] compare, par hybridation *in situ*, l'expression des gènes codant pour le NT3 et le BDNF ; c'est ce dernier qui sort grand vainqueur de cette confrontation puisqu'il est exprimé par les cellules cibles, non seulement des systèmes cholinergiques centraux, mais aussi des voies olfactives, alors que le petit frère doit se contenter d'une région limitée (sans intérêt ?) de l'hippocampe. L'enjeu, lointain mais proclamé, de cette activité scientifique est de savoir lequel des trois facteurs serait le plus apte à servir d'agent thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. Encore faudrait-il penser qu'un déficit en facteurs trophiques pourrait être à l'origine de la mort neuronale observée durant la maladie ou, du moins, que la compensation d'un tel déficit pourrait permettre de l'éviter, ce que contestent de nombreux auteurs [2] (voir *m/s* n° 3, vol. 6, p. 312).

[1. Phillips HS, et al. *Science* 1990 ; 250 : 290-4.]

[2. Sofroniew MV, et al. *Science* 1990 ; 247 : 338-42.]